

氏 名	LEVENT BEKIR BEDER
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 3249 号
学位授与の日付	平成18年9月30日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Identification of a candidate tumor suppressor gene RHOBTB1 located at a novel allelic loss region 10q21 in head and neck cancer (頭頸部扁平上皮癌における染色体10q21部位のヘテロ接合性の 消失解析と新規癌抑制候補遺伝子としてRHOBTB1の同定)
論文審査委員	教授 許 南浩 教授 松川 昭博 助教授 高木 慎

#### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

*Purpose:* Aims of the study are to narrow-down the hotspot region on 10q21 defined by previous genome-wide loss of heterozygosity (LOH) analysis in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC) and to define candidate tumor suppressor genes (TSG) concerned with 10q21. *Materials and methods:* LOH analysis was carried out with 10 polymorphic microsatellite markers. Expression analysis was performed by semi-quantitative RT-PCR, and mutation analysis by PCR and direct sequencing. *Results:* LOH analysis on 10q21 in 52 HNSCC indicated distinctive and frequent allelic loss at D10S589 (42%). Among flanking genes, we found the *RHOBTB1* gene as a candidate TSG, since an intragenic marker demonstrated the highest LOH (44%). Expression analysis revealed down-regulation of *RHOBTB1* mRNA in 37% of tumors. Interestingly, all the 5 tumors that showed decreased expression of *RHOBTB1* were accompanied with LOH, supporting the haploinsufficiency and class 2 TSG characteristics of *RHOBTB1*. No pathogenic mutation of *RHOBTB1* was found. Furthermore, another gene within the region, *EGR2*, was also taken under scope. LOH frequencies around the *EGR2* gene were relatively low (23% and 33%). Albeit semi-quantitative expression analysis of *EGR2* demonstrated down-regulation in 45% of tumor samples, no relation was found between the expression levels and LOH status. *Conclusion:* Frequent allelic loss and decreased expression of *RHOBTB1* suggested that this gene has a role in tumorigenesis of a subset of HNSCC.

#### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

Loss of heterozygosity はがん抑制遺伝子候補を探索する有力な方法である。Levent B. Beder 君は、頭頸部扁平上皮がんを対象として LOH の存在を詳細に検索し、染色体 10q21.3 領域にコードされている RHOBTB1 をがん抑制遺伝子候補として同定した。しかし、RHOBTB1 のタンパク質コード領域にはがん組織でも変異は検出されなかった。そこで発現レベルを解析したところ、RHOBTB1 遺伝子の発現低下と LOH に有意な相関がみられた。この結果に基づいて Beder 君は、RHOBTB1 の発現低下は haploid insufficiency による、この発現低下ががん化に何らかの役割を果たしている、と推測している。予備審査委員会は、本研究が機能的なレベルのでの証明はないものの、頭頸部扁平上皮がんの病因を解明する上で意義のある成果であると判断した。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。